



TITLE:

Development of the Reactions of  $sp^3$ -Carbon Radicals Adjacent to a Heteroatom with Aromatic Compound (Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

Ueno, Ryota

---

CITATION:

Ueno, Ryota. Development of the Reactions of  $sp^3$ -Carbon Radicals Adjacent to a Heteroatom with Aromatic Compound. 京都大学, 2017, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20191>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2017-07-01に公開

( 続紙 1 )

京都大学	博 士 ( 理 学 )	氏名	上野 遼太
論文題目	Development of the Reactions of $sp^3$ -Carbon Radicals Adjacent to a Heteroatom with Aromatic Compounds (ヘテロ原子の隣の $sp^3$ -炭素ラジカルの芳香族化合物に対する反応の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>窒素や酸素などのヘテロ原子の隣の <math>sp^3</math>-炭素ラジカルは非常に安定であり、アルキルアミンやエーテルなどに <i>tert</i>-ブトキシラジカル源を作用させて容易に発生させられる。このラジカルの芳香族化合物への付加およびラジカル種の脱離からなる Homolytic Aromatic Substitution (HAS)を用いれば、簡便に含ヘテロ原子脂肪族の <math>\alpha</math> 位をアリール化できる。しかしながら、そのような HAS はこれまで含窒素ヘテロ芳香族での例に限られ、ベンゼン誘導体には適用できなかった。これに対し、申請者は HAS におけるラジカルの脱離の過程を工夫することで、ベンゼン誘導体に対する HAS を進行させ、含ヘテロ原子脂肪族の <math>\alpha</math> 位のアリール化反応を三つ開発した。</p> <p>一つは、アルキルアミドやエーテルとベンゼン誘導体の間の脱水素カップリングである。ベンゼン環に対するヘテロ原子の隣の炭素ラジカルの付加は、可逆かつ大きく原系に偏っており、続く水素ラジカルの脱離に至らない。そこで申請者は、強塩基を用いて脱離基となる水素をプロトンとして速やかに脱離させれば、付加の平衡が生成系に偏り、生じたアニオンラジカル中間体が 1 電子酸化されて目的の HAS が進行すると考えた。実際に、<i>tert</i>-ブトキシラジカル源およびそれと相性の良い強塩基としてナトリウム-<i>tert</i>-ブトキシドを用いると、無置換の多環式芳香族化合物や電子求引基を持つベンゼン誘導体が、アルキルアミドやエーテルと脱水素カップリングすることを見つけた。また、反応機構の検証を行い、脱プロトン化の後に生じるアニオンラジカルの存在を実験的に示した。</p> <p>二つ目は、ハロゲン化アリールを用いたアルキルアミンの <math>\alpha</math>-アリール化反応である。ハロゲンが選択的に脱離する HAS は特殊なハロゲン化ヘテロアリールでの例に限られていた。脱離の過程で、中間体を 1 電子還元し安定なハロゲン化物イオンとして脱離させれば、目的の HAS が成立すると期待できるが、そのような 1 電子還元剤を電子不足な <i>tert</i>-ブトキシラジカル源と同時に使うことは困難である。申請者は、先ほどの脱水素カップリングの検討で得られた実験結果をもとに、1 電子還元剤としてもう一分子の炭素ラジカルが働くと想定した。実際に、脂肪族化合物としてアルキルアミンを用いたところ、<i>tert</i>-ブトキシラジカル源存在下ハロゲン化アリールに対する HAS が進行し、アミンの <math>\alpha</math>-アリール化反応を達成した。この反応では、ベンゼン誘導体を含むハロゲン化アリールを用いることができ、アミンに関しても鎖状および環状の第三級アミンが適用できる。第二級および第一級アミンに対しては、窒素原子上をトリメチルシリル基で保護すれば適用できることも明らかにした。さらに、アミンの分解生成物を追跡することで、当初想定したアミノアルキルラジカルが 1 電子還元剤となる機構を証明した。</p> <p>三つ目は、アルコールとハロゲン化アリールの反応で、塩基として炭酸バリウムを添加することで、アミンと同様の <math>\alpha</math>-アリール化反応がアルコールでも進行することを見つけた。また、添加剤を炭酸バリウムから炭酸セシウムに変えるだけで、官能基許容性の高いハロゲン化アリールのアレーンへの還元反応に切り替えられることも同時に明らかにした。</p>			

## (論文審査の結果の要旨)

申請者は、簡便に発生できるヘテロ原子によって安定化されたラジカル種による芳香族置換反応 (HAS) を利用し、様々な形態の炭素-炭素結合形成反応を開発した。HASの現象自体は古くから発見されていたものの、アリールラジカル種などの不安定なラジカル種を用いた報告例がほとんどだった。これに対し、ヘテロ原子の隣の炭素ラジカルを用いたHASにおいて、これまで適用できた芳香族化合物は特殊なヘテロアレン類に限られていた。その理由として、一般的なベンゼン誘導体上でのHASにおいて、安定なラジカルの付加の過程が大きく原系に偏っているため、その後のラジカルの脱離の過程に至らず置換反応が成立しないためであった。このように、合成反応としてのHASの応用は乏しかった。

このような背景のもと、申請者はHASの脱離の過程を工夫し、速やかに脱離基を取り除くことで、付加の不利な平衡を生成系に偏らせ、目的のHASを達成できると予想した。例えば水素が脱離基の場合、強塩基を用いて脱プロトン化した後に1電子酸化するという、塩基によって促進されるHAS機構を用いれば、水素の脱離を伴うHASが、安定なヘテロ原子の隣の炭素ラジカルでも達成できると想定した。その結果、ナトリウム-*tert*-ブトキシドを用いることで、ヘテロ原子の隣から発生させた  $sp^3$ -炭素ラジカルのベンゼン誘導体に対するHASが進行し、アミドやエーテルなどの脂肪族化合物とベンゼン誘導体の、脱水素を伴う  $\alpha$ -アリール化を達成した。この反応では、これまで脂肪族と芳香族の脱水素カップリングに適用できなかった、多環式あるいは電子求引基を持つベンゼン誘導体を初めて用いることに成功しており、脱水素カップリングの有用性を大きく広げたと言える。また、その反応機構に関しても詳細な実験を行い、アニオンラジカル中間体の存在や、それに対する過酸化物の1電子酸化の過程を実験的に証明しており、学術的にも高い評価に値する。

さらに申請者は、この脱水素カップリングにおいてしばしば制御できなかった芳香環上での位置選択性の問題を、ハロゲン化アリールを用いたハロゲンの選択的な脱離を伴うHASによって解決した。その具体的な戦略として、ラジカルが付加して生じる中間体を1電子還元し、脱離するハロゲン原子を安定なハロゲン化物イオンとして取り除くという工夫でHASの達成を試みた。実際に、そのような機構でハロゲン化アリールを用いたアルキルアミンおよびアルコールの  $\alpha$ -アリール化反応を達成した。これまでハロゲンの脱離を伴うHASによるアミンなどの  $\alpha$ -アリール化反応は、複雑な光レドックス触媒を必要とする上、ラジカルが容易に付加できる位置にハロゲン原子を持つヘテロ芳香環に限られていた。これに対し本論文の反応は、*tert*-ブトキシラジカル源のみを用いた単純な反応条件でハロベンゼン誘導体を含むハロゲン化アリールに適用できるので、より実用的な反応系と言える。また申請者は、アルコールとハロゲン化アリールを用いる反応に関して、塩基として炭酸バリウムを用いた条件だとアリール化反応に、炭酸セシウムを用いるとハロゲン化アリールのアレンへの還元反応に切り替わるという興味深い現象も報告した。この還元反応は遷移金属触媒による水素添加や、金属アルコキシドを用いる手法では還元されてしまう官能基を持つものでも、選択的にハロゲンのみを水素に還元でき、合成反応や有機ハロゲン化合物の無毒化に対して大変有用なものと認められる。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成29年1月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日：                      年                      月                      日以降